

FO-5637A AND B SUBSTANCE, AND THEIR PRODUCTION

Patent Number: JP10287662

Publication date: 1998-10-27

Inventor(s): OMURA SATOSHI; KODA HIROSHI; MASUMA ROKUROU

Applicant(s): KITASATO INST:THE

Requested Patent: JP10287662

Application

Number: JP19970089326 19970408

Priority Number(s):

IPC Classification: C07D307/77; A61K31/34; A61K31/34; A61K31/34; A61K31/34; C12N1/14; C12P17/04; C12P17/16

EC Classification:

Equivalents:

Abstract

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new substance having an action for inhibiting a cholesteryl ester-transporting protein and useful for preventing and treating geriatric diseases such as cardiac infarction based on arteriosclerosis.

SOLUTION: The substances are expressed by the formula. The physicochemical properties of the substances are follows. Molecular formula: $C_{30}H_{30}O_{10}$, mol.wt.: 550, specific rotary factor: $[\alpha]_D^{23} < 23$ (c=1, methanol), solubility in solvents: soluble in methanol, ethanol; the classification of basic, acidic or neutral substance: neutral, the color and shape of the substance: orange color powder, etc. The substance is obtained by culturing a microorganism [Penicillium s.p. FO-5637 (FERM P-16101)] belonging to the genus Penicillium and having an ability to produce the substance in a culture medium, accumulating the substance in the culture product and collecting the substance from the culture product.

Data supplied from the esp@cenet database - I2**BEST AVAILABLE COPY**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-287662

(43) 公開日 平成10年(1998)10月27日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	F I	
C 0 7 D 307/77		C 0 7 D 307/77	
A 6 1 K 31/34	ABS	A 6 1 K 31/34	ABS
	ABX		ABX
	ADN		ADN
	AED		AED
審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 11 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願平9-89326	(71) 出願人	390027214 社団法人北里研究所 東京都港区白金5丁目9番1号
(22) 出願日	平成9年(1997)4月8日	(72) 発明者	大村 智 東京都港区白金5丁目9番1号 社団法人 北里研究所内
		(72) 発明者	供田 洋 東京都港区白金5丁目9番1号 社団法人 北里研究所内
		(72) 発明者	増間 碌郎 東京都港区白金5丁目9番1号 社団法人 北里研究所内
		(74) 代理人	弁理士 小林 和憲

(54) 【発明の名称】 F O - 5 6 3 7 A 物質及び B 物質並びにそれらの製造法

(57) 【要約】

【課題】 コレステリルエステル転送タンパク質阻害作用を有する新規物質、F O - 5 6 3 7 A 物質及び B 物質並びにそれらの製造法を得るものである。

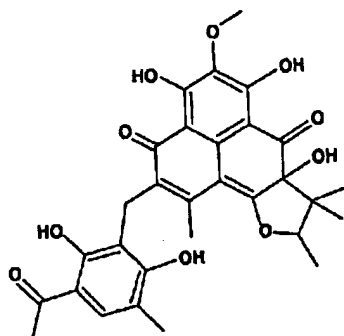
【解決手段】 ペニシリウム属に属し、F O - 5 6 3 7 A 物質及び B 物質を生産する能力を有する微生物を培地に培養し、その培養中に F O - 5 6 3 7 A 物質及び B 物質を蓄積せしめ、該培養物から F O - 5 6 3 7 A 物質及び B 物質をを採取する。

【効果】 F O - 5 6 3 7 物質はコレステリルエステル転送タンパク質に対して著しい阻害活性を示すことから、ヒトのコレステロール蓄積に起因する疾病の予防および治療に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式

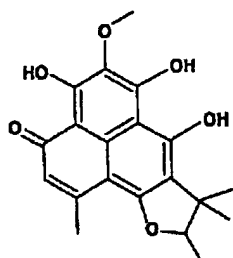
【化1】



で表されるFO-5637A物質またはその塩。

【請求項2】 下記式

【化2】



で表されるFO-5637B物質またはその塩。

【請求項3】 ペニシリウム属に属し、FO-5637A物質及びB物質を生産する能力を有する微生物を培地に培養して、その培養物中にFO-5637A物質及びB物質を蓄積せしめ、該培養物からFO-5637A物質及びB物質を採取することを特徴とするFO-5637A物質及びB物質あるいはそれらの塩の製造法。

【請求項4】 ペニシリウム属に属し、FO-5637A物質及びB物質を生産する能力を有する微生物が、ペニシリウム エスピー (Penicillium sp.) FO-5637である請求項3に記載の製造法。

【請求項5】 ペニシリウム属に属し、FO-5637A物質及びB物質を生産する能力を有する微生物。

【請求項6】 微生物が、ペニシリウム エスピー (Penicillium sp.) FO-5637 (FERM P-16101) である請求項5に記載の微生物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明はFO-5637A物質及びB物質並びにそれらの製造法に関する。更に詳しくいえば、コレステリルエステル転送タンパク質阻害作用を有する新規物質、FO-5637A物質及びB物質並びにそれらの製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】 成人の高脂血症に起因する動脈硬化など血管壁にコレステロールが蓄積することに基づく心筋硬塞や脳卒中などに対するいくつかの予防治療剤は知られていたが、未だに有効な物質は得られていない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 近年、食生活の向上に伴い成人の高脂血症に起因する動脈硬化など血管壁にコレステロールが蓄積し、心筋硬塞や脳卒中などの疾病による死亡原因が上昇し、現代病として問題視されている。血中ではコレステロールは主として長鎖脂肪酸によりエステル化され、コレステリルエステルとして低密度リポタンパク質や高密度リポタンパク質中に取り込まれて循環している。

【0004】 肝臓から供給されるコレステロールを末梢組織へ輸送していく低密度リポタンパク質は動脈硬化を促進する危険因子であるのに対し、高密度リポタンパク質は逆に末梢組織からコレステロールを汲み出し、動脈硬化の進展を抑制する因子と考えられている。この両リポタンパク質間でコレステリルエステルの交換反応を司るのがコレステリルエステル転送タンパク質であり、低密度リポタンパク質の成熟化に関与している。

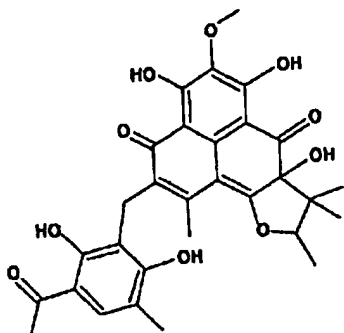
【0005】 従って、このコレステリルエステル転送タンパク質の機能を阻害する物質は、血中において、動脈硬化の危険因子である低密度リポタンパク質量の低下、逆に動脈硬化を抑制する高密度リポタンパク質量の上昇による抗動脈硬化作用を惹起せしめ、かかる疾病に有効と推察される。かかる実情において、コレステリルエステル転送タンパク質阻害活性を有する物質を提供することは、動脈硬化に基づく心筋硬塞や脳卒中などの成人病の予防治療上きわめて有用なことである。

【0006】

【課題を解決するための手段】 そこで、本発明者らは、新規な生理活性物質の探索を目的として種々の土壌から菌株を分離し、その生産する代謝産物について研究を続けた結果、新たに土壌から分離したFO-5637菌株の培養物中に、コレステリルエステル転送タンパク質阻害活性を有する物質が産生されることを見出した。次いで、該培養物から該コレステリルエステル転送タンパク質阻害活性物質を分離、精製した結果、このような化学構造を有する物質は従来全く知られていないことから、本物質をFO-5637A物質及びB物質と称することにした。本発明は、かかる知見に基づいて完成されたものであって、下記式、

【0007】

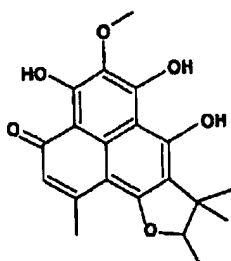
【化3】



で表される新規物質、FO-5637A物質を提供するものである。また本発明は下記の式、

【0008】

【化4】



で表される新規物質、FO-5637B物質を提供するものである。

【0009】更に本発明は、ペニシリウム属に属し、FO-5637A及びB物質を生産する能力を有する微生物を培地に培養し、培養物にFO-5637A物質及びB物質を蓄積せしめ、該培養物からFO-5637A物質及びB物質を採取することを特徴とする新規物質FO-5637A物質及びB物質あるいはそれらの塩の製造

法を提供するものである。

【0010】本発明のFO-5637A物質及びB物質を生産する能力を有する微生物（以下、FO-5637物質生産菌と称する）は、ペニシリウム属に属するが、例えば本発明らが沖縄県沖縄永良部の島から新たに分離したペニシリウム エスピー（*Penicillium* sp.）FO-5637株は、本発明に最も有効に使用される菌株の一例であって、本菌株の菌学的性質を示すと下記の通りである。

【0011】I. 形態的性質

本菌株はツヤベック・イーストエキストラクト寒天培地（CYA）、麦芽汁寒天培地、バレイショ・ブドウ糖寒天培地（PDA）などで良好に生育し、分生子の着生も良好である。しかし、25%グリセリン・硝酸塩寒天培地では、生育は抑制的であった。CYA培地に生育したコロニーを顕微鏡観察すると、菌糸は透明で隔壁を有しており、分生子柄は基底菌糸より直生している。

【0012】ペニシルスは複輪生である。フィアライドはペン先型で5~8本が輪生体を形成し、大きさは7.5~10×2~2.5μmである。分生子は球形~亜球形で大きさは2.5μmである。表面は平滑である。

【0013】II. 各種培地上での培養性状

各種寒天培地上で25℃、7日間培養した場合の肉眼的観察結果を表1に示した。なお、各種寒天培地において、菌核の形成は観察されなかった。また、ツヤベック・イーストエキストラクト寒天培地（CYA）培地における37℃および5℃、7日間培養した場合、菌の生育は観察されなかった。

【0014】

【表1】

培地	培地上の生育 状態(コロニ 一の直径mm)	コロニー裏 面の色調	分生子 形成 色調	可溶性 色素
ツバベック・ イーストエキ ストラクト寒 天培地	良好(30)、 ピロード状、分 液有り、放射状 、周辺平滑	灰緑色 (Olive gray)	豊富 灰緑色 (Olive gray)	薄黄色 (Pale yellow)
麦芽汁寒 天培地	良好(20)、 ピロード状、 周辺やや不 規則	暗いオレン ジ色 (Dark orange)	豊富 灰緑色 (Olive gray)	黄褐色 (Dark yellow)
25%グリ セリン硝酸 塩寒天培地	抑制的(7) ピロード状、 分泌液有り、 周辺平滑	黄土色 (Dull yellow)	豊富 黄土色 (Dull yellow)	なし
改変三浦 寒天培地	良好(30)、 ピロード状、 周辺やや不規則	薄黄土色 (Lt. brownish gray)	豊富 薄黄土色 (Lt. brownish gray)	薄黄色 (Pale yellow)
パレイショ ・ブドウ糖 寒天培地	良好(30)、 ピロード状、 周辺やや不 規則	濃黄土色 (Dark yellowish gray)	豊富 灰緑色 (Olive gray)	薄黄色 (Pale yellow)

【0015】III. 生理学的性質

1) 最適生育条件

本菌の最適生育条件は、パレイショ・ブドウ糖寒天培地(PDA)培地においてpH4~7、温度は14~26℃である。

2) 生育の範囲

本菌の生育範囲はPDA培地においてpH2~8、温度は9~32℃である。

3) 好気性、嫌気性の区別

好気性

【0016】以上、本菌FO-5637株の形態的特徴、培養性状および生理的性状に基づき、既知菌種との比較を試みた結果、本菌株はペニシリウム(Penicillium)属に属する一菌株と判断され、本菌株をペニシリウム エスピー(Penicillium sp.) FO-5637と命名した。本菌株は、ペニシリウム エスピー(Penicillium sp.) FO-5637として、平成9年2月27日に茨城県つくば市東1丁目1番3号に所在する工業技術院生命工学工業技術研究所にFERM P-16101として寄託さ

れている。

【0017】本発明の好ましい菌株として、FO-5637物質生産菌について説明したが、菌の一般的性状として菌学上の性状はきわめて変異し易く、一定したものではなく、自然的にあるいは通常行われる紫外線照射、X線照射または変異誘導剤、例えばN-メチル-N-ニトロ-N-ニトロソグアニジン、エチルメタンスルホネートなどを用いる人工的変異手段により変異することは周知の事実であり、このような人工的変異株は勿論、自然変異株も含め、ペニシリウム属に属し、FO-5637物質を生産する能力を有する菌株はすべて本発明に使用することができる。また、細胞融合、遺伝子操作などの細胞工学的に変異させた菌株もFO-5637物質生産菌として包含される。

【0018】本発明においては、先ずペニシリウム属に属するFO-5637物質生産菌が、適当な培地に培養される。本菌の培養においては、通常の真菌の培養方法が一般に適用される。培地としては微生物が同化し得る炭素源、消化し得る窒素源、さらに必要に応じて無機塩などを含有させた栄養培地が用いられる。

【0019】上記の同化し得る炭素源としては、ブドウ糖、ショ糖、糖蜜、澱粉、デキストリン、セルロース、グリセリン、有機酸などが単独または組み合わせて用いられる。消化し得る窒素源としては、ペプトン、肉エキス、酵母エキス、乾燥酵母、大豆粉、コーン・ステープ・リカー、綿実粕、カゼイン、大豆蛋白加水分解物、アミノ酸、尿素などの有機窒素源、硝酸塩、アンモニウム塩などの無機窒素化合物が単独または組み合わせて用いられる。

【0020】また、必要に応じてナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、リン酸塩などの無機塩、重金属塩類が添加される。さらに、培地には、必要に応じて、本菌の生育やFO-5637物質の生産を促進する微量栄養素、発育促進物質、前駆物質を適当に添加してもよい。

【0021】培養は通常振とうまたは通気攪拌培養などの好気的条件下で行うのがよい。工業的には深部通気攪拌培養が好ましい。培地のpHは中性付近で培養を行うのが好ましい。培養温度は20～37℃の範囲でも行い得るが、通常は24～30℃、好ましくは27℃付近に保つのがよい。培養時間は、液体培養の場合、通常3～6日培養を行うと、本物質FO-5637が生成蓄積されるので、好ましくは培養中の蓄積量が最大に達したときに培養を終了すればよい。

【0022】これらの培養組成、培地の液性、培養温度、攪拌速度、通気量などの培養条件は使用する菌株の種類や外部の条件などに応じて好ましい結果が得られるように適宜調節、選択されることはいうまでもない。液体培養において発泡があるときは、シリコン油、植物油、界面活性剤などの消泡剤を適宜使用してもよい。

【0023】このようにして得られた培養物中に蓄積されたFO-5637物質は、培養濾液または培養菌体中に含まれているので、培養濾液を必要に応じて濾過補助剤、例えばセライト、ハイフローズーパーセル等を加えて濾過するか、または遠心分離して培養濾液と菌体とに分離し、培養濾液と菌体との有機溶媒抽出物を濃縮したものの中からFO-5637物質を採取するのが有利である。

【0024】また、培養濾液からFO-5637物質を採取するには、先ず培養濾液を酢酸エチル、酢酸ブチル、ベンゼンなどの非親水性有機溶媒で抽出し、抽出液を減圧濃縮して粗製の物質、FO-5637物質が得られる。該粗製物質はさらに脂溶性物質の精製に通常用いられる公知の方法、例えばシリカゲル、アルミナなどの担体を用いるカラムクロマトグラフィーによるFO-5637物質を分離精製することができる。

【0025】菌体からFO-5637物質を採取するには、菌体を含水アセトン、含水メタノールなどの含水親水性有機溶媒で抽出し、得られた抽出液を減圧濃縮し、その濃縮物を酢酸エチル、酢酸ブチル、ベンゼンなどの

非親水性有機溶媒で抽出し、得られた抽出液は、前記の培養液から得た抽出液と合わせて分離精製するか、あるいは前記と同じ方法によりFO-5637物質を分離精製することができる。

【0026】次に、本発明のFO-5637物質の理化学的性状について述べる。

【1】FO-5637A物質

(1) 分子式： $C_{30}H_{30}O_{10}$ (高分解能FABマスペクトル (positive) で m/z 551.1956 (M+H) が観察された) (計算値 551.1970)

(2) 分子量：550 (FABマスペクトル (positive) より m/z 551 (M+H)⁺, 573 (M+Na)⁺, (negative) 549 (M-H)⁻ が観察された)

【0027】(3) 比旋光度： $[\alpha]_D^{23} -223^\circ$ (C=1、メタノール)

(4) 紫外線吸収スペクトル：メタノール中で測定した紫外吸収スペクトルは図1に示す通りであり、216、240、246 (肩)、286、322 (肩)、407 nm付近に特徴的な吸収極大を示す

(5) 赤外線吸収スペクトル：臭化カリウム錠剤法で測定した赤外線吸収スペクトルは図2に示す通りであり、 $\lambda_{max}^{KBr} \text{ cm}^{-1}$: 3400、1624、1504、1446、1388、1369、1180、1025 に特徴的な吸収帯を有する

【0028】(6) 溶媒に対する溶解性：メタノール、エタノール、アセトニトリル、酢酸エチル、クロロホルム、ジメチルスルホキシドに可溶、水に不溶

(7) 塩基性、酸性、中性の区別：中性

(8) 物質の色、形状：橙色粉末

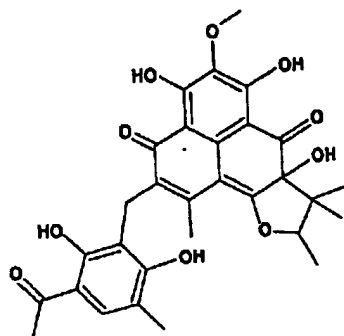
【0029】(9) プロトン核磁気共鳴スペクトル：Varian社製、核磁気共鳴スペクトロメータを用いて測定したプロトン核磁気共鳴スペクトル (重クロロホルム中で測定、400MHz) は図3に示すとおり

(10) カーボン核磁気共鳴スペクトル：Varian社製、核磁気共鳴スペクトロメータを用いて測定したカーボン核磁気共鳴スペクトル (重クロロホルム中で測定、100MHz) は図4に示すとおり

(11) 化学構造：下記式の通り

【0030】

【化5】



【0031】〔2〕FO-5637B物質

(1) 分子式： $C_{20}H_{20}O_6$ （高分解能FABマスペクトル（positive）で m/z 357. 1338（ $M+H$ ）が観察された）（計算値 357. 1338）

(2) 分子量：356（FABマスペクトル（positive）より m/z 357（ $M+H$ ） $^+$ ，379（ $M+Na$ ） $^+$ が観察された）

【0032】(3) 比旋光度： $[\alpha]_D^{23}$ -220° （ $C=1$ 、メタノール）

(4) 紫外線吸収スペクトル：メタノール中で測定した紫外吸収スペクトルは図5に示す通りであり、208、226（肩）、263、297（肩）、356、372、435 nm付近に特徴的な吸収極大を示す

(5) 赤外線吸収スペクトル：臭化カリウム錠剤法で測定した赤外線吸収スペクトルは図6に示す通りであり、 λ_{max}^{KBr} cm^{-1} ：3400、1595、1458、1419、1383、1294、1215、1165、1128、1036に特徴的な吸収帯を有する

【0033】(6) 溶媒に対する溶解性：メタノール、エタノール、アセトニトリル、酢酸エチル、クロロホルム、ジメチルスルホキシドに可溶、水に不溶

(7) 塩基性、酸性、中性の区別：中性

(8) 物質の色、形状：橙色粉末

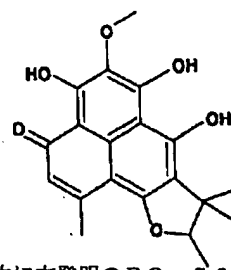
【0034】(9) プロトン核磁気共鳴スペクトル：Varian社製、核磁気共鳴スペクトロメータを用いて測定したプロトン核磁気共鳴スペクトル（重クロロホルム中で測定、400MHz）は図7に示すとおり

(10) カーボン核磁気共鳴スペクトル：Varian社製、核磁気共鳴スペクトロメータを用いて測定したカーボン核磁気共鳴スペクトル（重クロロホルム中で測定、100MHz）は図8に示すとおり

(11) 化学構造：下記式の通り

【0035】

【化6】



【0036】次に本発明のFO-5637物質の生物学的性質および阻害活性について述べる。

(1) ヒト由来コレステリルエステル転送タンパク質に対する阻害作用

コレステリルエステル転送タンパク質に対する影響はヒト血漿より調整した粗タンパク質を用いKato等

(J. Biol. Chem. 264, 4082-4087, 1989)の方法に従った。

【0037】即ち、 $[1-^{14}C]$ コレステリルエステルを含む再構成の高密度リポタンパク質（High density lipoprotein；以下HDLと称す）25 μ l、ヒト由来の低密度リポタンパク質（Low density lipoprotein；以下LDLと称する）10 μ l、7mMの5，5-ジチオビスニトロ安息香酸30 μ l、3mM脂肪酸10 μ l、部分精製したヒトコレステリルエステル転送タンパク質5 μ lを合わせ、全部で150 μ lの反応系で37℃、30分間反応させた。

【0038】反応後、0.1%デキストラン硫酸5 μ l、6mM $MgCl_2$ 5 μ l、イオン強度0.16に調整したリン酸緩衝液20 μ lを加え、氷上で20分間放置させた。続いて4℃、13,000 rpm、15分間遠心し、LDLを沈澱画分として集め、0.1N $NaOH$ 180 μ lにLDLを溶解させ、液体シンチレーションカウンターでLDLに転送されたコレステリルエステルの転送量を測定した。本タンパク質によるコレステリルエステル転送活性を50%阻害する薬剤濃度を算定した結果は、FO-5637A物質では40 μ g/mlであり、FO-5637B物質では17 μ g/mlであった。

【0039】以上のように、本発明のFO-5637物質はコレステリルエステル転送タンパク質に対して著しい阻害活性を示すことから、ヒトのコレステロール蓄積に起因する疾病の予防および治療に有用であると考えられる。

【0040】

【実施例】次に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれのみに限定されるものではない。500ml容三角フラスコにグルコース2.0%、イーストエキストラクト0.2%、 $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 0.05%、ポリペプトン0.5%、 KH_2PO_4 0.1%および寒天0.1%を含む培地（pH6.0に調

製) 100mlを仕込み、綿栓後、蒸気滅菌し、寒天培地上に生育させたペニシリウム エスピー (Penicillium sp.) FO-5637 (FERM P-16101) を白金耳にて無菌的に接種し、27℃で96時間振とう培養して種培養液を得た。

【0041】一方、30l容ジャーファーマンター1基に、スクロース2.0%、グルコース1.0%、コーンステープ・リカー1.0%、肉エキス0.5%、 KH_2PO_4 0.1%、 $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 0.05%、微量金属として $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 1g/l、 $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 1g/l、 $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 1g/l、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 1g/l、 $\text{CoCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 1g/lを合わせて200ml、 CaCO_3 0.3%、寒天0.1% (pH6.0に調製) に仕込み、蒸気滅菌冷却後、種培養した種培養液200mlを無菌的に移植し、攪拌速度250rpm、通気量10リットル/分の培養条件下で27℃で96時間通気攪拌培養した。

【0042】培養後、培養液を酢酸エチル18リットルで抽出し、抽出液を減圧濃縮して粗製物5.12gを得た。この粗製物をヘキサン、メタノール、水(40:19:1)で分配させ、下層に分配されたFO-5637物質を集め、減圧濃縮して粗製物1.4gを得た。この粗製物をアセトニトリル10mlに懸濁し、ODS(240ml、センシュ社製、SSC-ODS-7515-12)のカラムにチャージし、0.05%リン酸を含むアセトニトリルで溶出するカラムクロマトグラフィーを行った。

【0043】各フラクションは10mlづつ分画し、活性成分を含むフラクションを集め、アセトニトリルを除いた後、水層画分を酢酸エチルで抽出し、それを減圧乾固して粗活性物質94mgと、102mgとをそれぞれ得た。94mgの粗活性物質を5回に分けて高速液体クロマトグラフィーにより分離精製した。装置はトリロータV(日本分光社製)を用い、カラムはYMC-Pack A-343(ODS系樹脂、山村化学研究所製)を用い、溶媒系は48%のアセトニトリル水(0.05%

リン酸を含む)を用い、検出はUV225nm、流速は6ml/分で行った。その結果、FO-5637A物質の23mgを得た。

【0044】また、前記102mgの粗活性物質を5回に分けて高速液体クロマトグラフィーにより分離精製した。装置はトリロータV(日本分光社製)を用い、カラムはYMC-Pack A-343(ODS系樹脂、山村化学研究所製)を用い、溶媒系は45%のアセトニトリル水(0.05%リン酸を含む)を用い、検出はUV225nm、流速は6ml/分で行った。その結果、FO-5637B物質の9.5mgを単離した。

【0045】

【発明の効果】以上のとおり、ペニシリウム属に属するFO-5637A物質及びB物質を生産する能力を有する微生物を培地に培養して、その培養物中にFO-5637A物質及びB物質を蓄積せしめ、該培養物からFO-5637A物質及びB物質を採取することにより、コレステリルエステル転送タンパク質阻害活性を有する物質が得られ、該物質は動脈硬化に基づく心筋硬塞や脳卒中などの成人病の予防、治療効果が期待される。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明によるFO-5637A物質の紫外線吸収スペクトルである。

【図2】本発明によるFO-5637A物質の赤外線吸収スペクトルである。

【図3】本発明によるFO-5637A物質のプロトン核磁気共鳴スペクトルである。

【図4】本発明によるFO-5637A物質のカーボン核磁気共鳴スペクトルである。

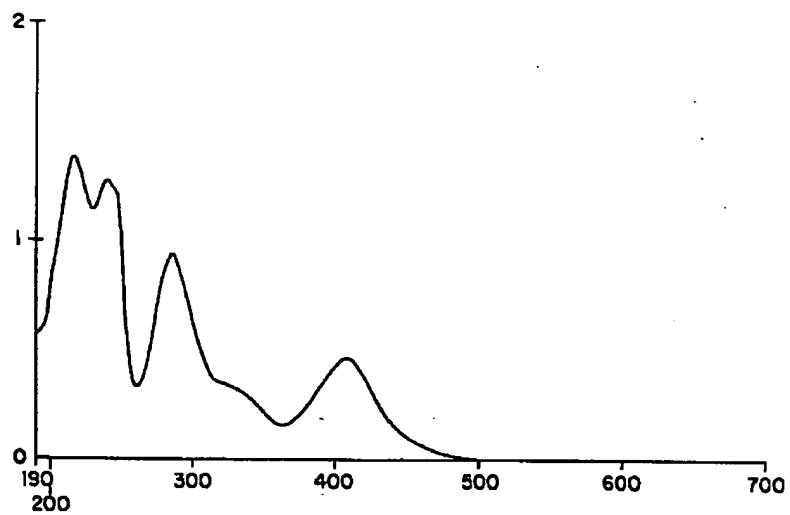
【図5】本発明によるFO-5637B物質の紫外線吸収スペクトルである。

【図6】本発明によるFO-5637B物質の赤外線吸収スペクトルである。

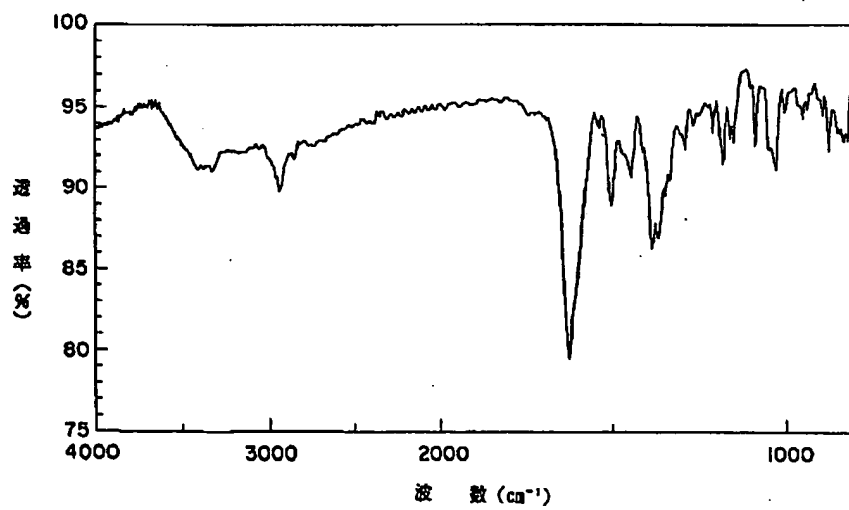
【図7】本発明によるFO-5637B物質のプロトン核磁気共鳴スペクトルである。

【図8】本発明によるFO-5637B物質のカーボン核磁気共鳴スペクトルである。

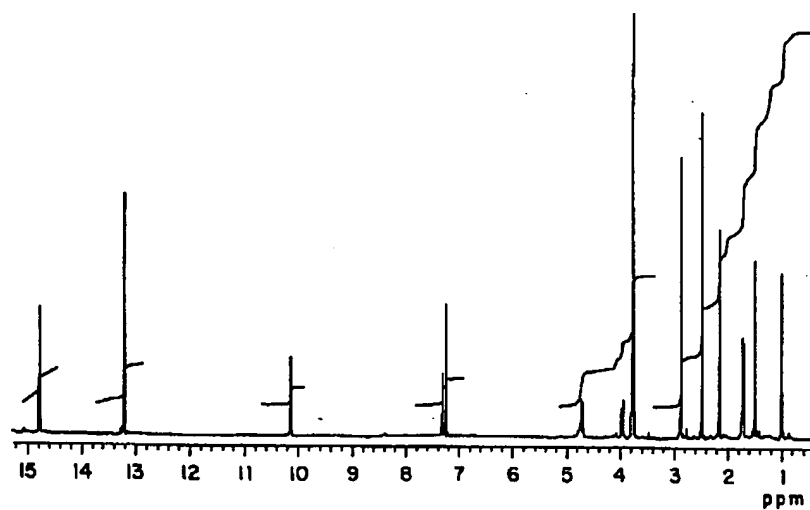
【图1】



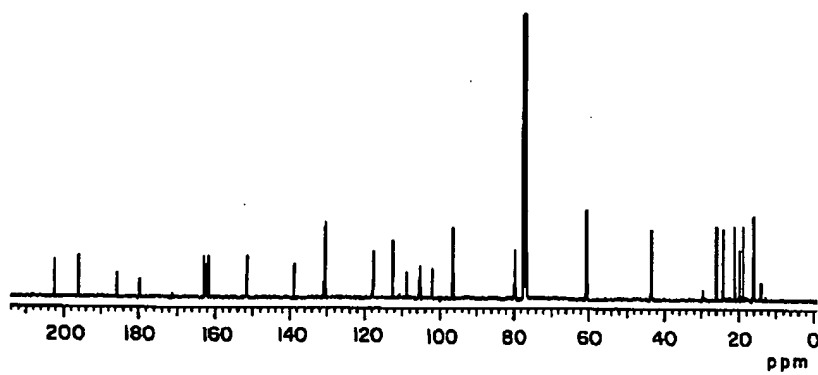
【图2】



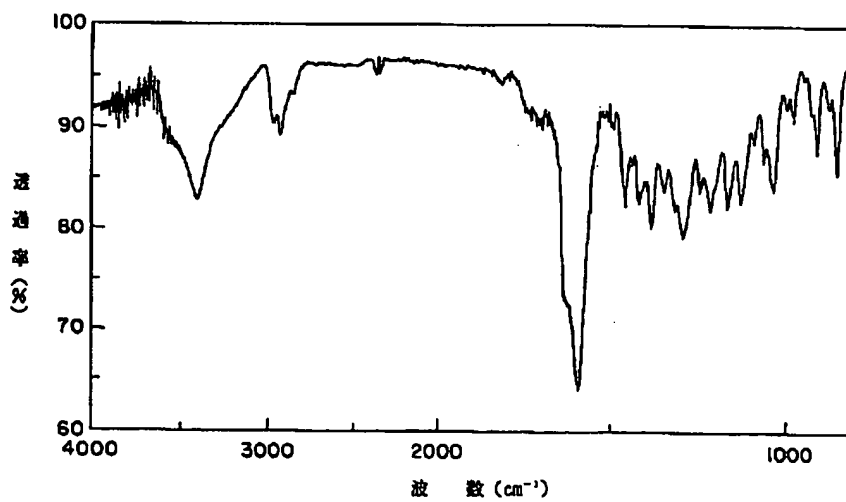
【图3】



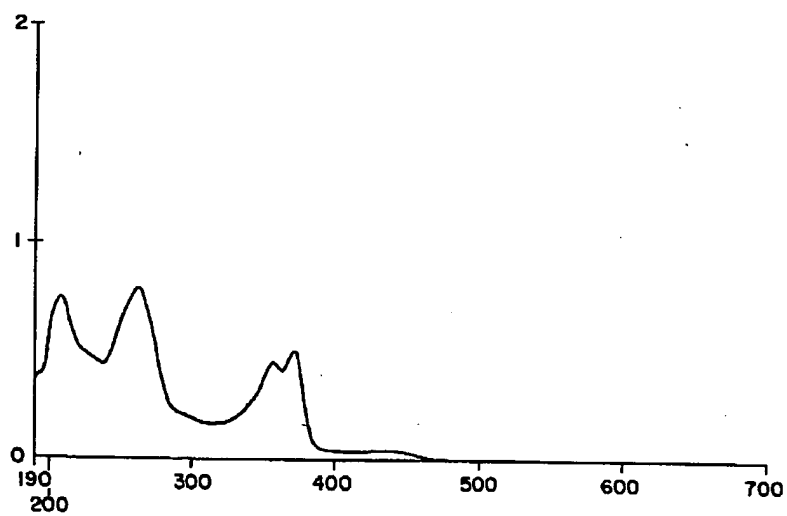
【图4】



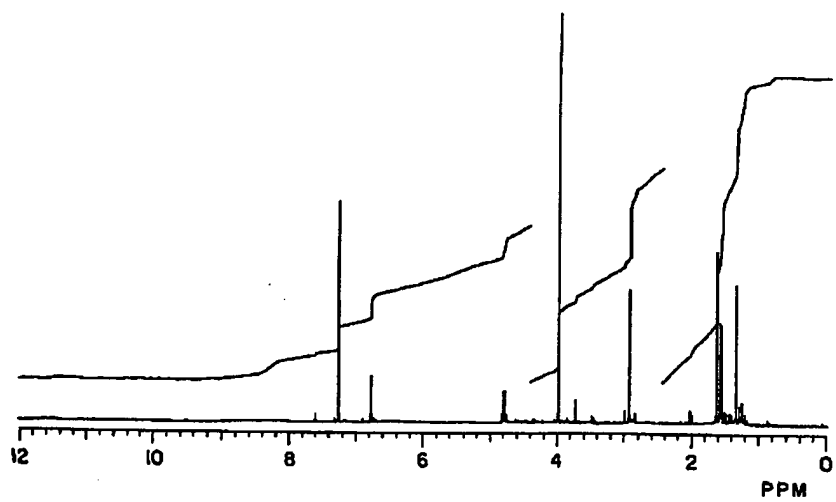
【图6】



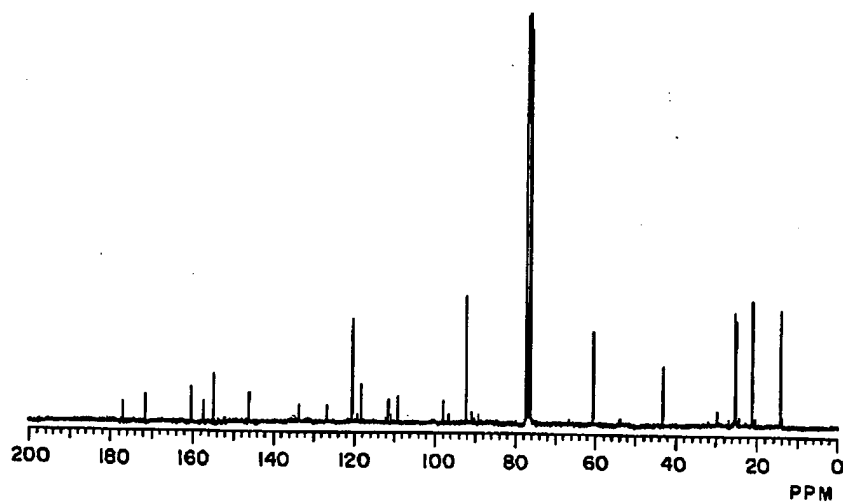
【图5】



【图7】



【図 8】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶

識別記号

F I

C 1 2 N 1/14

C 1 2 N 1/14

A

C 1 2 P 17/04

C 1 2 P 17/04

17/16

17/16

// (C 1 2 N 1/14

C 1 2 R 1:80)

(C 1 2 P 17/04

C 1 2 R 1:80)

(C 1 2 P 17/16

C 1 2 R 1:80)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.